

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—31791

① Int. Cl.³
C 07 F 9/65
A 61 K 31/675

識別記号
A D Z

庁内整理番号
7311—4H
7169—4C

④ 公開 昭和59年(1984)2月20日

発明の数 6
審査請求 未請求

(全 28 頁)

⑬ 新規セフェム化合物およびその製造法、並び
に細菌感染症予防・治療剤

大阪府豊能郡豊能町光風台 6—
20—6

⑭ 特 願 昭58—131733

⑯ 発 明 者 坂根和夫

尼崎市東園田町 6—60—5

⑮ 出 願 昭58(1983)7月18日

⑯ 発 明 者 後藤二郎

吹田市檜切山 21A 401

優先権主張 ⑮ 1982年7月19日 ⑰ イギリス
(GB) ⑱ 8220833

⑰ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社

大阪市東区道修町 4 丁目 3 番地

⑮ 1983年3月2日 ⑰ イギリス
(GB) ⑱ 8305799

⑱ 代 理 人 弁理士 青木高

⑯ 発 明 者 寺地務

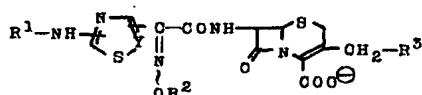
明 細 書

1. 発明の名称

新規セフェム化合物およびその製造法、並びに
細菌感染症予防・治療剤

2. 特許請求の範囲

1) 一般式:



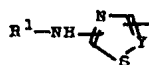
[式中、R¹ はホスフォノまたは保護されたホ
スフォノ]

R² は低級脂肪族炭化水素基;

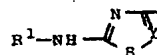
R³ は適当な置換基を有していてもよいピリジ
ニオもしくはピリジニオチオ、Y は H または CH
をそれぞれ意味する]

で示される新規セフェム化合物およびその塩類。

2) 式:



で示される基が、式:



で示される基であり、R³ が式:



(式中、X は水素、ハロゲンまたは低級アルコ
キシを意味する)

で示される基または式:



(式中、R⁴ は低級アルキルを意味する)

で示される基である特許請求の範囲第1項記載
の化合物のシステマチックな異性体。

3) R¹ がホスフォノ、ジ(低級)アルコキシ
ホスフォリル、O-低級アルキルホスフォノ、
ジアミノホスフォリル、(アミノ)(ヒドロキ

シ)ホスホリルまたは(低級アルコキシ)
(モルホリノ)ホスホリルであり、 R^2 が低
級アルキルまたは低級アルケニルである特許請
求の範囲第2項記載の化合物。

4) R^3 が式:



で示される基である特許請求の範囲第3項記載
の化合物。

5) R^1 がホスフォノ、ジメトキシホスフォリ
ル、ジエトキシホスフォリル、O-エチルホス
フォノ、ジアミノホスフォリル、(アミノ)
(ヒドロキシ)ホスフォリルまたは(エトキシ)
(モルホリノ)ホスフォリルであり、

R^2 がメチル、エチル、プロピルまたはアリル
であり、

Xが水素、3-クロロまたは4-メトキシであ
る特許請求の範囲第4項記載の化合物。

6) 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ホ
スフォノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3

-3-

-イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニ
オメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレ
ートモノアンモニウム塩(シソ異性体)、

7-[2-メトキシイミノ-2-(2-ホスフォ
ノアミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]
-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフエ
ム-4-カルボキシレート(シソ異性体)、

7-[2-アプロキシイミノ-2-(5-ホス
フォノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-
イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニオ
メチル)-3-セフエム-4-カルボキシレ
ート(シソ異性体)、

7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ジアミ
ノホスフォリルアミノ-1,2,4-チアジアゾ
ール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-ビ
リジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボ
キシレート(シソ異性体)、

7-[2-エトキシイミノ-2-(5-(アミ
ノ)(ヒドロキシ)ホスフォリルアミノ-1,2,4
-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]

-5-

-イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニ
オメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレ
ート(シソ異性体)、

7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ホスフォ
ノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)
アセトアミド]-3-(4-メトキシ-1-ビ
リジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボ
キシレート(シソ異性体)、

7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ホスフォ
ノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)
アセトアミド]-3-(3-クロロ-1-ビリ
ジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキ
シレート(シソ異性体)、

7-[2-アリルオキシイミノ-2-(5-ホ
スフォノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3
-イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニ
オメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレ
ート(シソ異性体)、

7-[2-アリルオキシイミノ-2-(5-ホ
スフォノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3

-4-

-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフエ
ム-4-カルボキシレート(シソ異性体)、

7-[2-アリルオキシイミノ-2-(5-ジ
エトキシホスフォリルアミノ-1,2,4-チアジ
アゾール-3-イル)アセトアミド]-3-
(1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4
-カルボキシレート(シソ異性体)、

7-[2-アリルオキシイミノ-2-(O-エ
チルホスフォノアミノ-1,2,4-チアジアゾ
ール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-ビ
リジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボ
キシレート(シソ異性体)および、

7-[2-アリルオキシイミノ-2-(5-
(エトキシ)(モルホリノ)ホスフォリルアミ
ノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ
トアミド]-3-(1-ビリジニオメチル)-
3-セフエム-4-カルボキシレート(シソ異
性体)

よりなる化合物群から選ばれた特許請求の範囲
第5項記載の化合物。

-6-

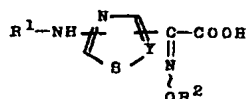
7) R^1 がホスファノ、 R^2 が低級アルキル、

R^3 が式： $\text{---S---N}^+\text{---R}^4$ で示される基、Y が N

である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

8) 7-〔2-エトキシイミノ-2-(5-ホスファミノ-1,2,4-チアジゾール-3-イル)アセトアミド〕-3-(1-メチル-4-ピリジニオチオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シソ異性体)である特許請求の範囲第7項記載の化合物。

9) a) 式：



(式中、 R^1 はホスファノまたは保護されたホスファノ；

R^2 は低級脂肪族炭化水素基；

Y は N または OH をそれぞれ意味する)

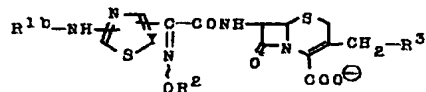
で示される化合物またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩類を、式：

-7-

意味であり、

R^{1a} は保護されたホスファノを意味する)

で示される化合物またはその塩類をホスファノ基の保護基の脱離反応に付して、一般式：

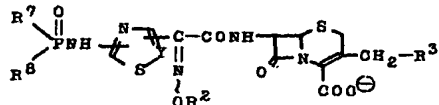


(式中、 R^2 、 R^3 および Y はそれぞれ前と同じ意味であり、

R^{1b} はホスファノを意味する)

で示される化合物またはその塩類を得るか、または

c) 式：

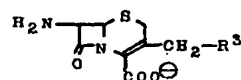


(式中、 R^2 、 R^3 および Y はそれぞれ前と同じ意味であり、

R^7 はアミノまたは低級アルコキシ、

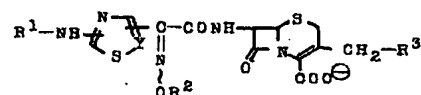
R^6 はアミノまたはモルホリノをそれぞれ意味

-9-



(式中、 R^3 は適当な置換基を有していてもよいピリジニオもしくはピリジニオチオを意味する)

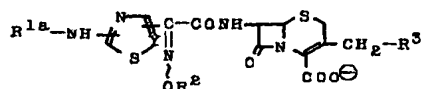
で示される化合物またはそのアミノ基における反応性誘導体またはその塩類に作用させて、一般式：



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および Y はそれぞれ前と同じ意味)

で示される化合物またはその塩類を得るか、

d) 式：



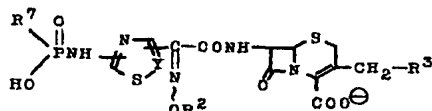
(式中、 R^2 、 R^3 および Y はそれぞれ前と同じ

-8-

する)

で示される化合物またはその塩類を加水分解反応に付して、

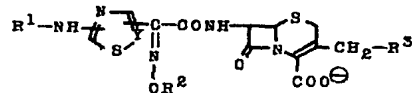
一般式：



(式中、 R^2 、 R^3 、Y および R^7 はそれぞれ前と同じ意味)

で示される化合物またはその塩類を得ることを特徴とする新規セフェム化合物またはその塩類の製造法。

10) 一般式：



(式中、 R^1 はホスファノまたは保護されたホスファノ；

R^2 は低級脂肪族炭化水素基；

R^3 は適当な置換基を有していてもよいピリジ

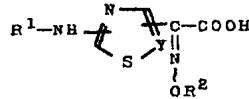
-10-

ニオもしくはビリジニオチオ。

YはHまたはOHをそれぞれ意味する]

で示される新規セフェム化合物またはその塩類を有効成分とする細菌感染症予防・治療剤。

11) 一般式:



(式中、 R^1 はホスファノまたは保護されたホスファノ、 R^2 は低級脂肪族炭化水素基、YはNまたはOHをそれぞれ意味する)

で示される化合物およびそのカルボキシ基における反応性誘導体およびその塩類。

12) a) 式:



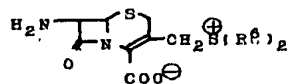
(式中、 R^2 は低級脂肪族炭化水素基、YはNまたはOHをそれぞれ意味する)

で示される化合物またはそのカルボキシ基にお

- 11 -

て、式(II)で示される化合物またはその塩類を得ることを特徴とする一般式(II)で示される化合物またはその塩類の製造法。

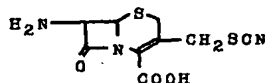
13) a) 式:



(式中、 R^6 は低級アルキルを意味する)

で示される化合物またはその塩類を、適当な置換基を有していてもよいビリジンまたはその塩類と反応させるか、または

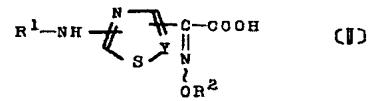
b) 式:



で示される化合物またはその塩類を、適当な置換基を有していてもよいビリジンまたはその塩類と反応させることを特徴とする。一般式:

- 13 -

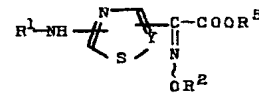
ける反応性誘導体またはその塩類を、ホスファノ基または保護されたホスファノ基のアミノ基への導入反応に付して、一般式:



(式中、 R^1 はホスファノまたは保護されたホスファノを意味し、 R^2 およびYは前と同じ意味)

で示される化合物またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩類を得るか。

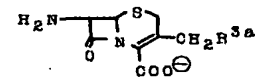
b) 式:



(式中、 R^1 、 R^2 およびYはそれぞれ前と同じ意味であり、 R^5 は式: $-\text{COOR}^5$ なる基によって表わされるエステル化されたカルボキシ基のエステル部分を意味する)

で示される化合物を、脱エステル化反応に付し

- 12 -

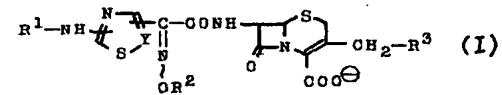


(式中、 R^{3a} は適当な置換基を有していてもよいビリジニオを意味する)

で示される化合物またはその塩類の製造法。

3. 発明の詳細な説明

この発明は抗菌性物質として有用な一般式:



(式中、 R^1 はホスファノまたは保護されたホスファノ;

R^2 は低級脂肪族炭化水素基;

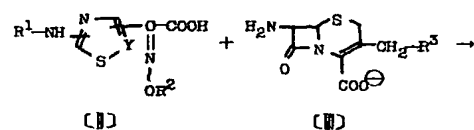
R^3 は適当な置換基を有していてもよいビリジニオもしくはビリジニオチオ、YはNまたはOHをそれぞれ意味する)

で示される新規セフェム化合物、その塩類およびそれらの製造法、並びに細菌感染症予防・治療剤に関するものである。

- 14 -

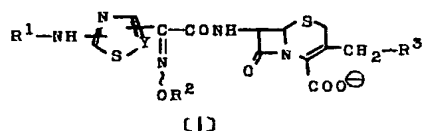
本発明によれば、新規セフェム化合物(1)は下記反応式で説明される方法によって製造することができる。

方法 1



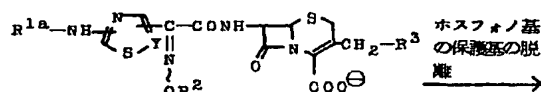
またはそのカルボキシ
基における反応性誘導
体またはその塩類

またはそのアミノ基
における反応性誘導
体またはその塩類



またはその塩類

方法 2



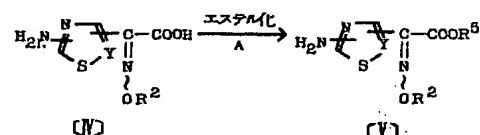
〔J a〕
またはその塩類

- 15 -

ルコキシ、 R^B はアミノまたはモルホリノをそれぞれ意味する)。

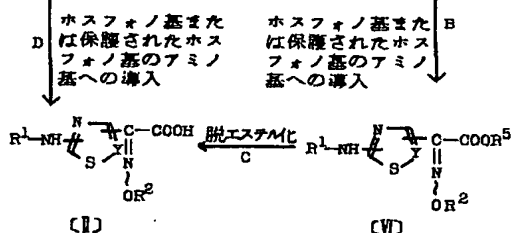
II
この発明の原料化合物中、化合物(Ⅲ)は新規であり、下記の方法により製造することができる。

製造法 1



またはそのカルボキ
シ基における反応性
誘導体またはその塩
類

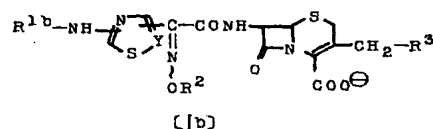
またはその塩類



またはそのカルボキ
シ基における反応性
誘導体またはその塩
類

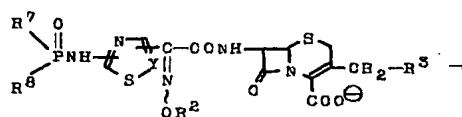
CVD

- 17 -



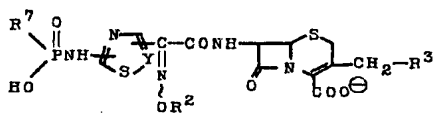
またはその塩類

方法 3



(1a)

またはその塩類



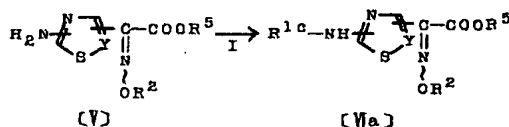
[1e]

またはその塩類

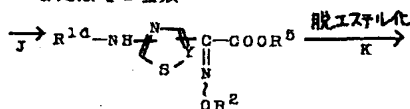
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および Y はそれぞれ前と同じ意味であり、 R^{1a} は保護されたホスフォノ、 R^{1b} はホスフォノ、 R^7 はアミノまたは低級ア

- 16 -

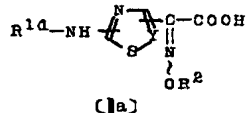
製造法 2



またはその塩類



[୩୬]



またはその塩類

(式中、 R^1 、 R^2 および Y はそれぞれ前と同じ意味であり、 R^5 は式： $-COOR^5$ で示される基で表わされるエステル化されたカルボキシ基のエステル部分、 R^{10} はジハロホスホリル、 R^{1d} はジハロホスホリル以外の保護されたホスホノをそれぞれ意味する)。

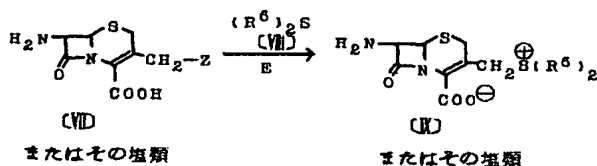
- 18 -

—1137—

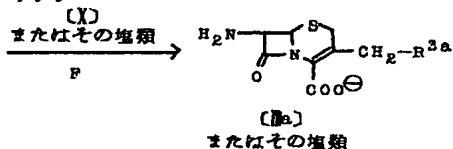
さらに化合物〔Ⅱ〕は下記の方法によって製造することができる。

製造法 3

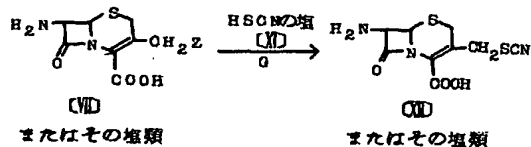
(1)



適当な置換基を有していてもよいピリジン



(2)



- 19 -

味)

で示される部分構造を有する一つの幾何異性体を意味し、アンチ異性体は次式：

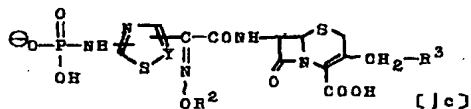


(式中、 R^1 、 R^2 および Y はそれぞれ前と同じ意味)

で示される部分構造を有する別の幾何異性体を意味する。

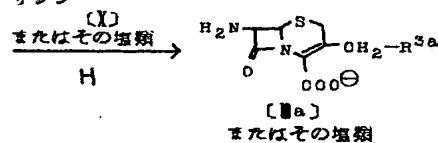
上記化合物〔Ⅰ〕以外の化合物についても、シン異性体およびアンチ異性体は、化合物〔Ⅰ〕について説明した幾何異性体の場合と同様である。

さらにまた、目的化合物〔Ⅰ〕および〔Ⅱ〕については、化合物〔Ⅰ〕の R^1 がホスフェノ基(すなわち、化合物〔Ⅱ〕と同じ)である場合には、該化合物〔Ⅱ〕は別の形として、式：



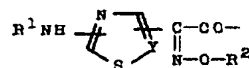
- 21 -

適当な置換基を有していてもよいピリジン



(式中、 Z は酸残基、 R^6 は低級アルキル、 R^{3a} は適当な置換基を有していてもよいピリジニオをそれぞれ意味する)。

目的化合物〔Ⅰ〕〔Ⅱ〕〔Ⅲ〕〔Ⅳ〕および〔Ⅴ〕ならびに原料化合物〔Ⅵ〕〔Ⅶ〕〔Ⅷ〕〔Ⅸ〕〔Ⅹ〕〔Ⅺ〕および〔Ⅻ〕については、該目的化合物および該原料化合物にはシン異性体、アンチ異性体およびそれらの混合物が包含されるものとする。例えば、目的化合物〔Ⅰ〕について説明すれば、シン異性体は次式：



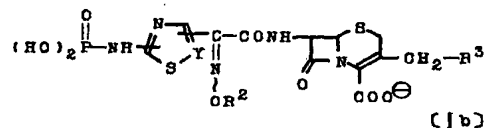
(式中、 R^1 、 R^2 および Y はそれぞれ前と同じ意

- 20 -

(式中、 R^2 、 R^3 および Y はそれぞれ前と同じ意味)

で表わされてもよく、化合物〔Ⅱ〕および化合物〔Ⅲ〕は両方ともこの発明の範囲内に包含される。

この明細書においては、化合物〔Ⅱ〕および〔Ⅲ〕は両方とも便宜上それらの式のうちの一つの式、すなわち、式：



を用いて示す。

目的化合物〔Ⅰ〕の好適な塩類は慣用の無毒性塩であり、その例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩のような金属塩、アンモニウム塩、例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、 N 、 N' -ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基と

- 1138 -

- 22 -

の塩等が挙げられる。

この明細書の上記説明および以下の記載において、この発明の範囲内に包含される種々の定義の適切な例と説明とを以下詳細に述べる。

「低級」とは、特に指示がなければ炭素原子1～6個を意味するものとする。

好適な「保護されたホスフォノ基」としては、例えばジクロロホスフォリル等のジハロホスフォリル基；例えばジメトキシホスフォリル、ジエトキシホスフォリル、ジプロポキシホスフォリル等のジ(低級)アルコキシホスフォリル基。例えば0-メチルホスフォノ、0-エチルホスフォノ等の0-低級アルキルホスフォノ基等のようなモノーまたはジエステル化ホスフォノ基等；例えばジアミノホスフォリル、(アミノ)(ヒドロキシ)ホスフォリル等のモノーまたはジアミド化ホスフォノ基；例えば(メトキシ)(アミノ)ホスフォリル、(エトキシ)(アミノ)ホスフォリル等の(低級アルコキシ)(アミノ)ホスフォリル基等、例えば(メトキシ)(モルホリノ)ホスフォリル、

- 23 -

を有するものであり、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ペンチニル、3-ヘキシニル等がその例として挙げられるが、好ましくは炭素原子2～4個を有するものである。

「ビリジニオ」または「ビリジニオチオ」の好適な置換基としては、低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ等が挙げられる。

好適な「ハロゲン」としては塩素、臭素、ヨウ素またはフッ素が挙げられる。

好適な「低級アルコキシ」は炭素原子1～6個を有するものであり、その例としてメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられ、好ましいものは炭素原子1～4個を有するものである。

式： $-OOR^5$ で示されるエステル化されたカルボキシ基の好適なエステル部分としては、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、第三

(エトキシ)(モルホリノ)ホスフォリル等の(低級アルコキシ)(モルホリノ)ホスフォリル基等のようなモノエステル化モノアミド化ホスフォノ基等が挙げられる。

好適な「低級脂肪族炭化水素基」としては、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル等が挙げられる。

好適な「低級アルキル」は炭素原子1～6個を有するものであり、その例としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、第三級ペンチル、ヘキシル等が挙げられるが、好ましいアルキルは炭素原子1～4個を有するものである。

好適な「低級アルケニル」は炭素原子2～6個を有するものであり、ビニル、アリル、イソプロベニル、1-プロベニル、2-ブテニル、3-ペンテニル等がその例として挙げられるが、好ましいものは2～4個の炭素原子を有するアルケニルである。

好適な「低級アルキニル」は炭素原子2～6個

- 24 -

級ペンチルエステル、ヘキシルエステル等の低級アルキルエステル；

例えばビニルエステル、アリルエステル等の低級アルケニルエステル；例えばエチニルエステル、プロピニルエステル等の低級アルキニルエステル；例えば2-ヨウ化エチルエステル、2,2,2-トリクロロエチルエステル等のモノ(またはジまたはトリ)-ハロ(低級)アルキルエステル；

アル(低級)アルキルエステル、その例として、例えばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェニルエステル、トリチルエステル、ジフェニルメチルエステル、ビス(メトキシフェニル)メチルエステル、3,4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3,5-ジ-第三級ブチルベンジルエステル等の1個以上の適当な置換基によって置換されていてもよいフェニル(低級)アルキルエステル等が挙げられる。

好適な「酸残基」には、アシルオキシ、前記のようなハロゲン、アジド等のようなものが含まれ

- 25 -

- 1139 -

- 26 -

る。

好適な「アシルオキシ基」としては、例えばホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ等の炭素原子1〜6個を有する低級アルカノイルオキシ基が挙げられ、それらの中で好ましいものは炭素原子1〜3個を有するものである。

好適な「HSCNの塩」としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えば第一銅塩、鉛塩等の重金属との塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

好適な「ジハロホスホリル基」および「ジハロホスホリル以外の保護されたホスホノ基」としては、「保護されたホスホノ基」について例示したものが挙げられる。

目的化合物〔I〕の好ましい実施態様は次のとおりである。

R^1 の好ましい実施態様は、ホスフォノ、ジ(低級)アルコキシホスホリル、0-低級アルキルホスフォノ、ジアミノホスホリル、(アミノ)(ヒドロキシ)ホスホリルまたは低級ア

- 27 -

における反応性誘導体またはその塩類に作用させることにより製造することができる。

化合物〔II〕のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、アミド化に用いる慣用の反応性誘導体、例えば、化合物〔II〕とカルボニル化合物との反応によって生成したシッフの塩基型のイミノ基もしくはそのエナミン型互変異性体；ビストリメチルシリルアセトアミド、トリメチルシリルアセトアミド等のようなシリル化合物と化合物〔II〕との反応によって生成したシリル誘導体；化合物〔II〕と三塩化リンまたはホスゲンとの反応によって生成した誘導体等が挙げられる。

化合物〔II〕の好適な塩類としては、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩、または、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩のような酸付加塩；

例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の金属塩；

アンモニウム塩；

- 29 -

ルコキシ)(モルホリノ)ホスホリル；

R^2 の好ましい実施態様は、低級アルキルまたは低級アルケニル；

R^3 の好ましい実施態様は、式：



(式中、Xは水素、ハロゲンまたは低級アルコキシを意味する)

で示される基または式：



(式中、 R^4 は低級アルキルを意味する)

で示される基；

Yの好ましい実施態様はNまたはCHである。

目的化合物〔I〕の製造法を、以下詳細に説明する。

方法1

目的化合物〔I〕またはその塩類は、化合物〔II〕またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩類を、化合物〔III〕またはそのアミノ基

- 28 -

、例えばトリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

化合物〔II〕のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性アミド、活性エステル等が挙げられる。その好適な例としては、酸塩化物；酸アジド；例えばジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸等の置換されたリン酸、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、アルキル炭酸、例えばピバリン酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸、酢酸またはトリクロロ酢酸等の脂肪族カルボン酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸等のアルカンスルホン酸または例えば安息香酸等の芳香族カルボン酸との混合酸無水物；²対称酸無水物；イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾール、テトラゾールとの活性アミド；または例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル $[(CH_3)_2N^+=CH-]$ エステル、ビニル

- 30 -

エステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフエニルエステル、2,4-ジニトロフエニルエステル、トリクロロフエニルエステル、ペンタクロロフエニルエステル、メシルフエニルエステル、フエニルアゾフエニルエステル、フエニルチオエステル、p-ニトロフエニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ペリジルエステル、8-キノリルチオエステル、または、N, N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシ^サクシニミド、N-ヒドロキシフタールイミドまたは1-ヒドロキシ-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾールとのエステル等の活性エステル等が挙げられる。これらの反応性誘導体は、使用される化合物〔I〕の種類に従ってそれらの中から任意に選択することができる。

化合物〔I〕の塩類としては、アルカリ金属塩類、例えばナトリウム塩、カリウム塩、またはアルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩またはマグネ

- 31 -

シウム塩のような無機塩基との塩類、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジンのような有機塩基との塩等が挙げられる。

反応は通常、水、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ピリジンのような慣用の溶媒で行なわれるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる溶媒中でも行なうことができる。これらの溶媒中、親水性溶媒は水と混合して用いてもよい。

化合物〔II〕を遊離酸の形で使用する場合、好ましくは、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド；N, N-ジエチルカルボジイミド；N, N-ジイソプロピルカルボジイミド；N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド；N, N-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)；ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン；ジフエニルケテン-N-シクロヘキシルイミン；エトキシアセチレン；ポリリン酸エチル；ポリリン酸イソプロピル；ジエチルホスフォロクロ^リゲイト；オキシ塩化リン；三塩化リン；五塩化リン；塩化チオニル；塩化オキサリル；トリフエニルホスフィン；N-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウムフルオロボレート；N-エチル-5-フエニルイソオキサゾリウム-3-スルホネート；1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール；いわゆるビルスマイヤー試薬、例えばジメチルホルムアミドと塩化チオニルまたはホスゲンとの反応によって生成した(クロロメチレン)ジメチルアンモニウムクロリド、ジメチルホルムアミドとオキシ塩化リン等との反応によって生成した化合物等のような慣用の縮合剤の存在下に反応を行なう。

反応はまた、アルカリ金属水酸化物、アルカリ

- 33 -

シウム塩のような無機塩基との塩類、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジンのような有機塩基との塩等が挙げられる。

反応は通常、水、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ピリジンのような慣用の溶媒で行なわれるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる溶媒中でも行なうことができる。これらの溶媒中、親水性溶媒は水と混合して用いてもよい。

化合物〔II〕を遊離酸の形で使用する場合、好ましくは、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド；N, N-ジエチルカルボジイミド；N, N-ジイソプロピルカルボジイミド；N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド；N, N-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)；ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン；ジフエニルケテン-N-シクロヘキシルイミン；エトキシアセチレン；ポリリン酸エチル；ポリリン酸イソプロピル；ジエチルホスフォロクロ^リゲイト；オキシ塩化リン；三塩化リン；五塩化リン；塩化チオニル；塩化オキサリル；トリフエニルホスフィン；N-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウムフルオロボレート；N-エチル-5-フエニルイソオキサゾリウム-3-スルホネート；1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール；いわゆるビルスマイヤー試薬、例えばジメチルホルムアミドと塩化チオニルまたはホスゲンとの反応によって生成した(クロロメチレン)ジメチルアンモニウムクロリド、ジメチルホルムアミドとオキシ塩化リン等との反応によって生成した化合物等のような慣用の縮合剤の存在下に反応を行なう。

- 32 -

金属炭酸水素塩、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属酢酸塩、トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N, N-ジ(低級)アルキルベンジルアミン、N, N-ジ(低級)アルキルアニリン等のように後に例示する無機または有機塩基の存在下に行なってもよい。塩基または縮合剤が液体である場合には、これを溶媒として使用してもよい。反応温度は特に限定されず、通常は冷却または常温で反応が行なわれる。

この反応では、目的化合物〔I〕のシキ異性体は、好ましくは化合物〔II〕を原料化合物〔I〕のシキ異性体と反応させることによって得られ、また化合物〔I〕のR¹の「保護されたホスフォノ基」、とりわけジハロホスフォリル基は、反応中または反応の後処理過程で「ホスフォノ基」に変わって、R¹がホスフォノ基である化合物〔I〕が得られてもよく、この場合もまたこの発明の範囲内に包含される。

方法2

- 34 -

化合物〔1b〕またはその塩類は、化合物〔1a〕またはその塩類をホスホノ基の保護基の脱離反応に付すことによって製造することができる。

化合物〔1a〕または〔1b〕の好適な塩類は、化合物〔1〕について例示したものと同一ものを使用することができる。

この脱離反応は、例えば、化合物〔1a〕またはその塩類を、例えば臭化トリメチルシリル、ヨウ化トリメチルシリル、塩化トリメチルシリル等のハロゲン化トリアルキルシリル、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、臭化ナトリウム等のハロゲン化アルカリ金属、例えばチオシアン酸ナトリウム、チオシアン酸カリウム等のチオシアン酸アルカリ金属等と反応させることによって行なうことができる。

反応は好ましくは、塩化メチレン、ジメチルアセトアミドのような溶媒中で行なわれるが、反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒であればいかなる溶媒中でも行なうことができる。反応温度はとくに限定されず、通常は冷却下、常温ないしは若干

加温する程度の温和な条件下に反応が行なわれる。

方法3

化合物〔1e〕またはその塩類は、化合物〔1a〕またはその塩類を加水分解反応に付すことによって製造することができる。

この加水分解反応には酸等を用いる方法がある。

好適な酸としては、有機酸または無機酸が挙げられ、例えばギ酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、ペンゼンスルホン酸、硝酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸等がその例であるが、好ましい酸は、例えば、ギ酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等である。反応に適した酸は加水分解すべき基の種類によって選択される。

この反応は溶媒を用いて、あるいは用いずに行なわれる。好適な溶媒としては、慣用の有機溶媒、水またはそれらの混合物が挙げられる。トリフルオロ酢酸を使用する場合、アニソールの存在下に脱離反応を行なうことが好ましい。

原料化合物〔1〕の製造法を以下詳細に説明する。

製造法A

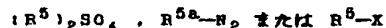
- 35 -

化合物〔V〕またはその塩類は、化合物〔IV〕またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩類を、エステル化反応に付すことによって製造することができる。

化合物〔IV〕の好適な塩類としては、化合物〔III〕について例示したものを挙げることができ、化合物〔V〕の塩類としては、化合物〔II〕について例示した腭付加塩を挙げるができる。

化合物〔IV〕のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、化合物〔I〕について例示したものを挙げるができる。

このエステル化反応に使用すべきエステル化剤としては式：



(式中、 R^5 は前と同じ意味であり、 R^{5a} は R^5 から水素を脱離した基、 X はヒドロキシまたはハロゲンをそれぞれ意味する)

で示される化合物が挙げられる。

好適なハロゲンとしては塩素、臭素、ヨウ素またはフッ素が挙げられる。

- 37 -

- 36 -

式： $(R^5)_2SO_4$ または R^5-X で示されるエステル化剤を使用する反応は通常、水、アセトン、塩化メチレン、エタノール、エーテル、ジメチルホルムアミドのような溶媒中で行なわれるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる溶媒中でも行なうことができる。

この反応は好ましくは、前述の無機塩基もしくは有機塩基のような塩基の存在下に行なわれる。

反応温度は特に限定されず、通常は冷却下から溶媒の沸点周辺の温度までの加熱下の範囲で反応が行なわれる。

式： $R^{5a}-R_2$ で示されるエステル化剤を使用する反応は通常、エーテル、テトラヒドロフラン等のような溶媒中で行なわれる。

反応温度は特に限定されず、通常は冷却下または常温で反応が行なわれる。

製造法BおよびD

化合物〔VI〕または化合物〔II〕またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩類は、化合物〔V〕またはその塩類、または化合物〔IV〕ま

- 38 -

たはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩類を、それぞれアミノ基へのホスフォノ基または保護されたホスフォノ基の導入反応に付すことによって製造することができる。

化合物〔Ⅱ〕のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、化合物〔Ⅲ〕について例示したものが挙げられる。

この導入反応に使用すべき好適な導入剤としては、例えば三塩化リン、五塩化リン等のハロゲン化リン、オキシ塩化リン等が挙げられる。

この反応は通常、例えば塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化アルキレン、トルエン等のような溶媒中で行なわれる。

反応温度は特に限定されず、通常は冷却下、常温ないしは加温下に反応が行なわれる。

この反応においては、化合物〔Ⅳ〕または〔Ⅴ〕を例えばハロゲン化リン等の上記導入剤と反応させることによって得られた、 R^1 がジハロホスフォル基である反応混合物は、さらに水で処理して R^1 がホスフォノ基である化合物〔Ⅵ〕ま

- 39 -

たは酸の存在下に行なわれる。好適な塩基としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属、上記金属の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピコリン、1,5-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンダセン-7等のような無機塩基および有機塩基が挙げられる。好適な酸としては、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸が挙げられる。トリフルオロ酢酸は、例えばアニソール等の陽イオン捕捉剤の存在下に使用することが好ましい。

反応は通常、水、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、またはそれらの混合物中で行なわれるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる溶媒中でも行ないうる。液体状の塩基

- 41 -

たは〔Ⅶ〕として得てもよく、また同じ反応混合物をさらに例えばメタノール、エタノール等のアルコールのようなアルコール等で処理して、 R^1 がエステル化されたホスフォノ基である化合物〔Ⅷ〕または〔Ⅸ〕を得てもよい。 R^1 がジハロホスフォル基である化合物〔Ⅹ〕または〔Ⅺ〕の反応生成物は上述の反応混合物から慣用の単離法によって得られ、次の工程の反応に使用されうることほもちろんである。

化合物〔Ⅱ〕のカルボキシ基が反応中にその反応性誘導体に変化する場合も、この反応の範囲内に包含される。

製造法 C

化合物〔Ⅲ〕またはその塩類は、化合物〔Ⅶ〕を脱エステル化反応に付すことによって製造することができる。

好適な化合物〔Ⅲ〕の塩類としては、化合物〔Ⅰ〕について例示したものを挙げることができる。

この反応は加水分解、還元等の常法によって行なうことができる。加水分解は好ましくは塩基ま

- 40 -

または酸も溶媒として使用することができる。反応温度は特に限定されず、通常は冷却下ないし加温下の範囲で反応が行なわれる。

還元は好ましくは、4-ニトロベンジル、2-ヨウ化エチル、2,2,2-トリクロロエチル等のようなエステル部分の脱離に適用することができる。脱エステル反応に適用されうる還元法としては、例えば亜鉛、亜鉛アマルガム等の金属、または例えば塩化第一クロム、酢酸第一クロム等のクロム化合物塩と、例えば酢酸、プロピオン酸、塩酸等の有機酸もしくは無機酸との組合わせを用いる還元法；および例えばパラジウム-炭素等の常用の金属触媒の存在下における接触還元法が挙げられる。

原料化合物〔Ⅲa〕の製造法を、以下詳細に説明する。

製造法 I

化合物〔Ⅲa〕は、化合物〔Ⅴ〕またはその塩類を、アミノ基へのジハロホスフォル基の導入反応に付すことにより製造することができる。

- 42 -

この反応は製造法BおよびDの方法に準じて行なうことができる。

製造法J

化合物〔Vb〕は、化合物〔Va〕を、「ジハロホスホリル基」の「ジハロホスホリル基以外の保護されたホスホノ基」への変換反応に付すことにより製造することができる。

この変換反応は、化合物〔Va〕をエステル化および/またはアミド化反応に付すことによって行なうことができる。

このエステル化反応は、化合物〔Va〕をアルコールと反応させることにより行なうことができる。

好適なアルコールとしては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール等が挙げられる。

アミド化反応は、化合物〔Va〕をアミンと反応させることにより行なうことができる。

好適なアミンとしては、アンモニア、例えばメチルアミン、エチルアミン等の第一級アミン、例えばモルホリン、ジメチルアミン等の第二級アミ

- 43 -

化合物〔Vd〕、または化合物〔Xd〕の塩と、それぞれ反応させることによって製造することができる。

化合物〔Vd〕、〔X〕および〔Xd〕の好適な塩類としては、化合物〔V〕について例示したものを挙げることができる。

この反応は通常、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸等のアルカン酸、ジメチルホルムアミド、ニトロメタン、アセトニトリルのような溶媒中で行なわれるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる溶媒中でも行なうことができる。

この反応は、例えばトリフルオロメタンスルホン酸、クロロスルホン酸等のスルホン酸等の存在下に行なうことが望ましい。

反応温度は特に限定されず、通常は冷却下から常温の範囲で反応が行なわれる。

製造法FおよびH

化合物〔Ia〕またはその塩類は、化合物〔IX〕またはその塩類あるいは化合物〔Xd〕またはその塩類を、化合物〔X〕またはその塩類とそれぞれ反応さ

ン等が挙げられる。

このエステル化反応またはアミド化反応は通常、例えば塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化アルキレン、テトラヒドロフラン、水のような溶媒中で行なわれるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他のいかなる溶媒中でも行なうことができる。

反応温度は特に限定されず、通常は冷却下または常温で反応が行なわれる。

製造法K

化合物〔Ia〕またはその塩類は、化合物〔Vb〕を脱エステル化反応に付すことにより製造することができる。

この反応は製造法Cの方法に準じて行なうことができる。

原料化合物〔Ia〕の製造法を、以下詳細に説明する。

製造法EおよびG

化合物〔IX〕またはその塩類あるいは化合物〔Xd〕またはその塩類は、化合物〔V〕またはその塩類を、

- 44 -

せることによって製造することができる。

化合物〔IX〕および〔Xd〕の好適な塩類としては、化合物〔V〕について例示したものと同一ものを使用することができる。

化合物〔X〕の好適な塩類としては、化合物〔V〕について例示した酸付加塩を挙げることができる。

この反応は水、リン酸塩緩衝液、アセトン、クロロホルム、アセトニトリル、ニトロベンゼン、塩化メチレン、塩化エチレン、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドのような溶媒中で行なうことができるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他のいかなる有機溶媒中でも行なうことができる。溶媒中、親水性溶媒は水と混合して用いてもよい。反応は好ましくは中性付近の溶媒中で行なわれる。化合物〔IX〕または〔Xd〕が酸の塩の形で使用される場合には、反応を塩基の存在下に行なってもよく、塩基の例としてはアルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩のような

- 45 -

- 1144 -

- 46 -

無機塩基、トリアルキルアミンのような有機塩基等が挙げられる。反応温度は特に限定されず、通常は冷却下、常温、加温下または加熱下に反応が行なわれる。

このようにして方法1〜3により上記のように得られた化合物は、常法により塩類に導いてもよい。

この発明の目的化合物〔I〕は高い抗菌活性を示し、グラム陽性およびグラム陰性病原菌を含む多数の微生物の増殖を抑制する。

目的化合物〔I〕を医薬として用いる場合は、医薬上許容される塩の形で用いてもよい。

この発明のセフェム化合物〔I〕またはその塩類は、治療を目的として投与されるに際し、この化合物に医薬として許容しうる媒体、例えば経口、非経口もしくは外用投与に適した有機もしくは無機、固体または液体の賦形剤を混和した製剤の形で使用される。このような製剤としては、カプセル、錠剤、顆粒剤、軟膏、坐剤等の固体状製剤、または溶液剤、懸濁剤もしくは乳剤等の液剤があ

- 47 -

応するアミノチアゾリル化合物またはアミノチアゾリル化合物を、より易溶性の形で提供することにある。

以下、目的化合物〔I〕の有用性を示すために、この発明の代表的化合物の抗菌活性試験の結果を示す。

試験法

試験管内抗菌活性を下記の寒天平板希釈法によって求めた。

トリブチケース・ソーイ・ブロス（菌数 10^8 個/ml）中で一夜培養した各試験菌株の白金耳をハート・インフュージョン・アガー（HI）寒天に接種した。この培地には抗菌剤が各濃度で含まれており、37℃で20時間培養した後最低発育阻止濃度（MIC）を測定した。（単位： $\mu g/ml$ ）

試験化合物

7-〔2-アリルオキシミノ-2-(5-ホスファミノ-1,2,4-チアゾール-3-イル)アセトアミド〕-3-(1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート

- 49 -

る。さらに所望により前記製剤中に補助剤、安定剤、湿潤剤もしくは乳化剤、緩衝剤、その他の慣用添加剤等を含有させることもできる。

有効化合物の投与量は患者の年齢および症状に応じて変動するが、この発明の化合物の平均的な1回の投与量としては、約50mg、100mg、250mgおよび500mgの量が多く、病原菌により誘起される感染症の治療に有効である。一般に日用量としては1mgないし約1000mg或はそれ以上の量が投与される。

この発明の目的化合物〔I〕は、水に難溶性の、対応する遊離アミノチアゾリル化合物またはチアゾリル化合物（すなわち、 R^1-NH がアミノ基を意味する）と比較して、水に対してより大きな溶解度を有するという特徴があり、かつ R^1 なる基が生理条件で切断されて対応する遊離アミノチアゾリル化合物またはチアゾリル化合物を生成するという長所を有するという点で特徴的である。

すなわち、この発明の目的は、水に難溶性の対

- 48 -

（シン異性体）

試験結果

試験菌	M.I.C. ($\mu g/ml$)
エシエリチア・コリ31	0.78

以下この発明を製造例および実施例に従って説明する。

製造例1

2-アリルオキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアゾール-3-イル)酢酸（シン異性体）（10g）のテトラヒドロフラン（230ml）溶液に、ジフェニルジメタン（12.76g）を氷浴中冷却、攪拌下に少量ずつ分割して加え、混合物を室温で2時間攪拌する。この混合物を結晶析出が始まるまで減圧濃縮し、室温で一夜放置する。沈殿を濾取して酢酸エチルで洗浄し、乾燥して、2-アリルオキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアゾール-3-イル)酢酸ジフェニルメチルエステル（シン異性体）（5.41g）を得る。融点175〜180℃（分解）。

濾液と洗液とを合わせて蒸発乾固する。残渣を

- 50 -

塩化メチレン-ジエチルエーテル(4:1)から結晶化させて、さらに目的化合物(6.7g)を得、これをアセトニトリルから再結晶する。

IR(ヌジール): 3460, 1730, 1620, 1530, 1260,

1150, 1015 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ): 4.71(2H, d, $J=5\text{Hz}$),

5.05-5.50(2H, m), 5.65-6.30(1H,

m), 7.06(1H, s), 7.40(10H, s),

8.22(2H, ブロード s)

製造例2

五塩化リン(3.74g)の塩化メチレン(43ml)冷溶液に、2-アリルオキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸ジフェニルメチルエステル(シン異性体)(3.94g)を-20℃で攪拌下に加える。この混合物にピリジン(2.37g)を氷-アセトン浴中-22℃以下の温度に冷却しながら、攪拌下で滴下し、さらに氷-塩浴中-9~-5℃で1時間攪拌を続ける。混合物を-35℃に冷却し、ピリジン(6.16g)をこれに加え、この混合物にメ

-51-

4.75(2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.0-5.5

(2H, m), 5.65-6.26(1H, m),

7.07(1H, s), 7.37(10H, s)

元素分析, $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_6\text{P}$ として:

計算値: C: 52.59, H: 4.61, N: 11.15

実測値: C: 52.44, H: 4.83, N: 10.9

製造例3

2-アリルオキシミノ-2-(5-ジメトキシホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸ジフェニルメチルエステル(シン異性体)(4.0g)およびアニソール(10ml)の塩化メチレン(10ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(22ml)を氷-塩浴中-2℃以下で攪拌下に滴下し、-8~-2℃で20分間攪拌を継続する。反応混合物の溶媒を減圧下に留去し、残った油状物を酢酸エチル(60ml)と水(50ml)との混液に溶解して、炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 6に調整する。水層を分取し、酢酸エチル(60ml)を加えながら6N塩酸でpH 1に調整する。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出

-53-

タノール(5.5ml)の塩化メチレン(36ml)溶液を-12℃以下で滴下する。混合物を-10℃~-0℃で10分間攪拌し、0~-15℃でさらに10分間攪拌する。反応混合物に冷水(70ml)を加え、有機層を分取し、水(100ml)および塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した後、蒸発乾固する。残った油状物をシリカゲル(140g)を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼン/酢酸エチル(2/1~1/2)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、蒸発乾固して、2-アリルオキシミノ-2-(5-ジメトキシホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸ジフェニルメチルエステル(シン異性体)(2.90g)を油状物として得る。この油状物を冷蔵庫中に一夜放置すると結晶化する。融点91~-95℃。

IR(フィルム): 3500, 3100-2800, 1750, 1590,

1530, 1450, 1390, 1280-1230, 1185,

1115, 1070-1010 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ): 3.75(6H, d, $J=12\text{Hz}$)

-52-

する。有機層と抽出液とを合わせ、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して蒸発乾固する。酢酸エチル(8ml)を残渣に加えて溶解した液に、酢酸ナトリウム(0.98g)のメタノール(25ml)溶液を加え、混合物を蒸発乾固する。残渣をジイソプロピルエーテル中で粉砕して、2-アリルオキシミノ-2-(5-ジメトキシホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸ナトリウム(シン異性体)(2.67g)を得る。融点131~-137℃(分解)。

IR(ヌジール): 3420, 3100, 1690, 1670,

1615, 1530 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 3.92(6H, d, $J=12\text{Hz}$),

4.80(2H, m), 5.18-5.70(2H, m),

5.70-6.48(1H, m)

製造例4

製造例1の方法に準じて、下記化合物を得る。

2-エトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸ジフェニルメ

-54-

チルエステル(シシ異性体)、融点193~

196.5°C(分解)。

IR(ヌジール):3460,1735,1610,1530,

1500 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ):1.20(3H, t, J=7Hz),

4.23(2H, q, J=7Hz), 7.10(1H,

s), 7.3(10H, m), 8.27(2H, s)

製造例5

製造例2の方法に準じて、下記化合物を得る。

2-エトキシイミノ-2-(5-ジメトキシホ
スホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3
-イル)酢酸ジフェニルメチルエステル(シシ異
性体)、融点128~130°C。

IR(ヌジール):3070,1750,1590,1530,1450,

1390,1250,1240,1185,1140,1110,

1095,1060,1040 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ):1.18(3H, t, J=7Hz),

3.68(6H, d, J=11Hz), 4.20(2H,

q, J=7Hz), 7.00(1H, s), 7.30

(10H, s), 10.6~11.5(1H, ブロード s)

-55-

に1.5時間攪拌する。一方別に、7-アミノ-3
-(1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4
-カルボキシレート・ジ塩酸塩(400g)とト
リメチルシリルアセトアミド(2g)との塩化メ
チレン(4ml)中混合物を室温で攪拌して得る溶
液を-30°Cに冷却する。この冷溶液を前記で製
造した活性化混合物に加え、この混合物を-20
~-15°Cで30分間攪拌し、次いで-15~0
°Cでさらに20分間攪拌する。混合物を炭酸水素
ナトリウム6%水溶液(5ml)中に注ぎ、6%塩
酸でpH 3に調整し、蒸留して塩化メチレンを回
収する。残った水溶液を水で72mlに希釈し、非
イオン性吸着樹脂、「ダイヤイオンHF-20」
(商標:三菱化成工業(株)製)(36ml)を用い
るカラムクロマトグラフィーに付す。カラムを水
洗した後、30%水性メタノールおよび40%水
性メタノールで順次に溶出する。目的化合物を含
む画分を集め、減圧蒸留によりメタノールを回収
し、凍結乾燥して、7-(2-アシルオキシイミ
ノ-2-(5-ジメトキシホスホリルアミノ-

-57-

製造例6

製造例3の方法に準じて、下記化合物を得る。

2-エトキシイミノ-2-(5-ジメトキシホ
スホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3
-イル)酢酸ナトリウム(シシ異性体)、融点
142~148.5°C(分解)。

IR(ヌジール):3500,3430,2700,1670,1610,

1530,1400,1280,1270,1180,1145,

1110,1050,1030 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ):1.34(3H, t, J=7Hz), 3.90

(6H, d, J=12Hz), 4.31(2H, q,

J=7Hz)

実施例1

2-アシルオキシイミノ-2-(5-ジメトキ
シホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール
-3-イル)酢酸ナトリウム(シシ異性体)
(358.5g)および炭酸水素ナトリウム(42
g)のN,N-ジメチルアセトアミド(3.6ml)
中懸濁液に、メタンホルニルクロリド(172
g)を氷浴中冷却、攪拌下に滴下し、同温でさら

-56-

1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミ
ド]-3-(1-ピリジニオメチル)-3-セフ
テム-4-カルボキシレート(シシ異性体)
(379g)を得る。融点157~165°C(分
解)。

IR(ヌジール):3350,3200,1770,1670,1610,

1520 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 + D_2O , δ):3.12および3.50(2H,

ABq, J=18Hz), 3.67(6H, d, J=

11Hz), 4.65(2H, m), 5.0~6.0

(5H, m), 5.08(1H, d, J=5Hz),

5.72(1H, d, J=5Hz), 8.17(2H,

m), 8.53(1H, m), 9.35(2H, m)

実施例2

五塩化リン(4.99g)の塩化メチレン(60
ml)溶液に、2-エトキシイミノ-2-(5-ア
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸
クロリド・モノ塩酸塩(シシ異性体)(5.42g)
を氷浴中冷却、攪拌下に加え、さらに室温で1時
間攪拌を続ける。混合物を蒸発乾固して残渣をア

-58-

セトン(30ml)に溶解する。この溶液を、7-アミノ-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート・ジ塩酸塩(5.42g)の4%水性アセトン(50ml)に氷浴中冷却、攪拌下に、炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 6.5に調整しながら滴下する。氷浴中1時間攪拌後、アセトンを留去し、残った水溶液を6N塩酸でpH 1に調整する。生成する不溶物をろ去し、母液を非イオン性吸着樹脂、「ダイアイオンHP-20」(540ml)を用いるカラムクロマトグラフィーに付す。

水、5%水性メタノール、10%水性メタノールおよび20%水性メタノールで順次溶出する。目的化合物を含む画分を集め10mlになるまで減圧濃縮する。残る溶液をアセトン(200ml)中に攪拌下に注ぎ、生成する沈殿をろ取、乾燥して、7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異

-59-

アセトアミド]-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体)溶液に臭化トリメチルシリル(3.22g)を氷浴中冷却、攪拌下に滴下し、室温でさらに1時間攪拌する。混合物に酢酸(0.5ml)を加え、混合物をジイソプロピルエーテル(500ml)中に攪拌下に注ぐ。油状生成物を傾斜して分離し、水(50ml)に溶解する。水溶液を非イオン性吸着樹脂、「ダイアイオンHP-20」(50ml)を用いるカラムクロマトグラフィーに付す。水および10%水性メタノールで溶出する。目的化合物を含む画分を集め、メタノールを減圧留去し、凍結乾燥して、7-[2-アリルオキシイミノ-2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体)(250mg)を得る。融点175~181°C(分解)。

IR(ヌジール): 3200, 2350, 1780, 1670, 1630, 1520 cm^{-1}

-61-

性体)(259mg)を得る。融点165~173°C(分解)。

IR(ヌジール): 3200, 2350, 1780, 1670, 1630, 1510 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 +D $_2$ O, δ): 1.19(3H, t, J=7Hz), 3.1-3.7(2H, m), 3.9-4.5(2H, m), 5.23(1H, d, J=5Hz), 5.0-6.1(2H, m), 5.91(1H, d, J=5Hz), 8.26(2H, m), 8.65(1H, m), 9.18(2H, m)

実施例3

実施例1の操作に準じて、2-アリルオキシイミノ-2-(5-ジメチルホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸ナトリウム(シン異性体)(502mg)および7-アミノ-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート・ジ塩酸塩(560mg)から製造した反応混合物中の7-[2-アリルオキシイミノ-2-(5-ジメチルホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)

-60-

NMR(DMSO- d_6 +D $_2$ O, δ): 3.51(2H, m), 4.72(2H, m), 5.06-6.30(5H, m), 5.23(1H, d, J=5Hz), 5.92(1H, d, J=5Hz), 8.27(1H, m), 8.70(1H, m), 9.13(2H, m)

実施例4

実施例1~3の方法に準じて、下記化合物を得る。

7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-メチル-4-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体)、融点160~169°C(分解)。

IR(ヌジール): 3250, 1770, 1670, 1630, 1520 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 +D $_2$ O, δ): 1.24(3H, t, J=7Hz), 3.70(2H, m), 4.22(3H, s), 4.35(4H, m), 5.21(1H, d, J=5Hz), 5.83(1H, d, J=5Hz), 7.95(2H, d, J=7Hz), 8.62(2H,

-62-

d, J=7 Hz)

製造例 7

五塩化リン(243.36g)のトルエン(2.5ℓ)中懸濁液に、2-アリルオキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸(シン異性体)(102.6g)を、0℃で冷却、攪拌下に加え、4~8℃でさらに45分間攪拌する。反応混合物を氷-冷水(1.5ℓ)中に攪拌下に加える。有機層を分取し、冷水(2ℓ)および食塩水(1ℓ)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、蒸発乾固する。残渣をジイソプロピルエーテル(150ml)中で粉碎し、混合物を3℃で10分間攪拌する。生成する沈殿を濾取し、冷ジイソプロピルエーテル(50ml)で洗浄後、乾燥して、2-アリルオキシミノ-2-(5-ジクロロホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸クロリド(シン異性体)(128.7g)を得る。融点128~129℃。

IR(ヌジール):1798,1774,1585,1250,1125,

-63-

IR(ヌジール):1790,1590,1530,1220,1120,

1050,1010,940 cm^{-1} 製造例 9

五塩化リン(109.2g)の塩化メチレン(110ml)溶液に、2-アリルオキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸(シン異性体)(11.4g)を、0℃で冷却、攪拌下に加え、-15~-5℃でさらに50分間攪拌する。この混合物にメタノール(2.4g)のピリジン(15.82g)溶液を-30~-10℃で攪拌下に加下し、-10℃でさらに20分間攪拌する。反応混合物に水(110ml)を加下し、混合物を水酸化ナトリウム1N水溶液でpH 2に調整して、0℃で30分間攪拌する。生成する沈殿を濾取、水洗、乾燥して、2-アリルオキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(シン異性体)(8.40g)を得る。融点167~168℃。

IR(ヌジール):3425,3260,3140,1745,1625,

1600,1540,1440,1410,1290,1145,

-65-

1040,985 cm^{-1} 製造例 8

製造例7の方法に準じて、下記化合物を得る。

(1) 2-エトキシミノ-2-(5-ジクロロホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸クロリド(シン異性体)、融点115℃。

IR(ヌジール):1780,1590,1530,1220,1050,

960,910 cm^{-1} NMR(d_6 -アセトン, δ):1.37(3H, t, J=7 Hz),

4.45(2H, q, J=7 Hz)

元素分析, $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{P}\text{SOCl}_2$ として:

計算値: C:20.48, H:1.71, N15.93,

Cl:30.33, P:8.82

実測値: C:20.79, H:1.78, N16.22,

Cl:30.63, P:8.98

(2) 2-プロポキシミノ-2-(5-ジクロロホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸クロリド(シン異性体)、融点127~130℃。

-64-

1075,1015,995 cm^{-1} NMR(d_6 -DMF, δ):3.83(3H, s), 4.7(2H,

m), 5.0-5.5(2H, m), 5.7-6.3(1H,

m), 8.25(2H, s)

製造例 10

五塩化リン(65.4g)およびピリジン(37.3g)の塩化メチレン(654ml)中混合物に、2-アリルオキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(シン異性体)(38.1g)を-15℃に冷却しながら攪拌下に加え、-10~-5℃でさらに30分間攪拌する。反応混合物に水(300ml)を-10~-5℃に加え、有機層を分取し、水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過する。濾液をメタノール(25.1g)とピリジン(14.9g)との塩化メチレン(785ml)溶液に-20~-10℃で攪拌下に加え、-10~-5℃で30分間、室温でさらに4時間攪拌する。混合物を水(1ℓ)で希釈し、6N塩酸でpH 1.0に調整する。有機層を分取、水洗し、無水硫酸マグネ

-66-

シウムで乾燥後、蒸発乾固する。残渣をジエチルエーテル中で粉砕して、2-アリルオキシミノ-2-(5-ジメトキシホスフォルルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(シン異性体)(38.7g)を得る。融点113~114°C。

IR(メタノール): 3080, 1745, 1595, 1535, 1430, 1390, 1270, 1250, 1230, 1110, 1030 cm^{-1}
 NMR(d_6 -DMSO, δ): 3.73(6H, d, J=12Hz), 3.87(3H, s), 4.7-5.0(2H, m), 5.1-5.5(2H, m), 5.7-6.3(1H, m)

製造例11

2-アリルオキシミノ-2-(5-ジメトキシホスフォルルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸メチルエステル(シン異性体)(37.3g)のテトラヒドロフラン(106ml)溶液に、水酸化ナトリウム1N水溶液(234ml)を加え、混合物を常温で2時間攪拌する。反応混合物を6N塩酸でpH 5に調整し、酢酸エチルで洗浄する。水層を分取し、6N塩酸でpH 1.0に

-67-

2-メトキシミノ-2-(2-ジメトキシホスフォルルアミノチアゾール-4-イル)酢酸エチルエステル(シン異性体)、油状物。
 IR(フィルム): 3480, 3120, 3000, 2950, 2900, 1740, 1630, 1580, 1530, 1465, 1450, 1375, 1290-1240, 1200-1170, 1170-1020, 970, 920, 850, 785 cm^{-1}
 NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.30(3H, t, J=7Hz), 3.72(6H, d, J=12Hz), 3.92(3H, s), 4.33(2H, q, J=7Hz), 7.34(1H, s), 10.29(1H, ブロード s)

製造例13

製造例3および11の方法に準じて、下記化合物を得る。

2-メトキシミノ-2-(2-ジメトキシホスフォルルアミノチアゾール-4-イル)酢酸ナトリウム(シン異性体)、融点152~160°C(分解)。
 IR(メタノール): 1620, 1545, 1400, 1275, 1185, 1045 cm^{-1}

-69-

調整し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去する。残渣をメタノール(50ml)に溶解してこの溶液を、酢酸ナトリウム(8.7g)のメタノール(90ml)溶液に常温で攪拌下に滴下し、同温でさらに1時間攪拌する。この混合物に酢酸エチル(200ml)を加え、生成する沈殿を回収し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥して、2-アリルオキシミノ-2-(5-ジメトキシホスフォルルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸ナトリウム(シン異性体)(32.6g)を得る。融点168~173°C(分解)。

IR(メタノール): 3450, 1590, 1535, 1395, 1270, 1190, 1130, 1050, 1025, 945, 845 cm^{-1}
 NMR(d_6 -DMSO, δ): 3.65(6H, d, J=12Hz), 4.5-4.8(2H, m), 5.0-5.6(2H, m), 5.7-6.4(1H, m)

例) 製造例12

製造例2および10の方法に準じて、下記化合物を得る。

-68-

NMR(D_2O , δ): 3.79(6H, d, J=11Hz), 3.91(3H, s), 7.07(1H, s)

製造例14

7-(2-チエニルアセトアミド)-3-(3-クロロ-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(22.5g)およびN,N-ジメチルアニリン(60.0g)の塩化メチレン(400ml)中混合物に、トリメチルシリルクロリド(50.0g)を常温で攪拌下に滴下し、同温でさらに15分間攪拌する。反応混合物を-30°Cに冷却し、これに五塩化リン(3.12g)を攪拌下に加え、-30~-25°Cでさらに1時間攪拌する。反応混合物を1,3-ブタンジオール(45g)の塩化メチレン(400ml)冷溶液に氷浴中冷却、攪拌下に加え、常温で1時間攪拌する。生成する沈殿を濾過して塩化メチレンで洗浄し、メタノール(50ml)に再溶解する。溶液を活性炭(1g)処理した後、母液をアセトン(500ml)中に攪拌下に注ぎ、なお常温で30分間攪拌する。生成する沈殿を回収し、アセトン

-70-

で洗浄後、乾燥して、7-アミノ-3-(1-3-クロロ-1-ビリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート・塩酸塩(17.7g)を得る。融点160~165°C。

IR(ヌジール): 3350, 1790, 1720, 1620, 1490, 1170 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 3.50および3.80(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 5.28(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5.40(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5.48および5.80(2H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 8.0-8.3(1H, m), 9.27-9.57(3H, m)

製造例 15

製造例 14の方法に準じて、下記化合物を得る。

7-アミノ-3-(4-メトキシ-1-ビリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート・塩酸塩。

IR(ヌジール): 3400, 1780, 1640, 1570, 1525, 1420 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 3.20および3.57(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.10(3H, s), 5.00お

-71-

3.87(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.53(2H, ブロード s), 5.20(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5.33(1H, d, $J=4\text{Hz}$)

元素分析, $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}_4\text{P}_6$ として:

計算値: C: 25.09, H: 2.81, N: 4.88,

S: 22.32, P: 19.84

実測値: C: 25.11, H: 2.78, N: 5.04,

S: 22.93, P: 20.23

製造例 17

7-アミノ-3-ジメチルスルホニオメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート・ビス(トリフルオロメタンスルホネート)(574.5g)のN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、ビリジン(395g)を氷浴中冷却、攪拌下に加え、0~5°Cでさらに30分間攪拌する。反応混合物を水で50mlに希釈し、この溶液を高圧液体クロマトグラフィーに付して反応生成物を確認し、収量を計算する。この溶液には7-アミノ-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(133.5g)が含まれ

-73-

および5.20(2H, ABq, $J=14\text{Hz}$),

5.20(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5.23(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.47(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.67(2H, d, $J=7\text{Hz}$)

製造例 16

7-アミノセファロスポラン酸(6.0g)と硫化ジメチル(1.36g)とのアセトニトリル(30ml)中混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸(9.0g)を氷浴中冷却下、18°C未満の温度で攪拌下に加え、15~18°Cでなお30分間攪拌する。反応混合物に酢酸エチル(80ml)を加え、混合物に種晶を加えて常温で1時間攪拌する。生成する沈殿をろ取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥して、7-アミノ-3-ジメチルスルホニオメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート・ビス(トリフルオロメタンスルホネート)(8.55g)を得る。融点190~195°C(分解)。

IR(ヌジール): 3150, 3000, 1790, 1700, 1635, 1600, 1490, 1420, 1220, 1160, 1020 cm^{-1}
NMR(D_2O , δ): 3.00(6H, s), 3.67および

-72-

ている。

製造例 18

7-アミノセファロスポラン酸(45.0g)およびチオシアン酸カリウム(14.55g)のアセトニトリル(225ml)中混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸(67.5g)を18°C以下の温度に氷浴中冷却、攪拌下に滴下し、15~18°Cでなお30分間攪拌する。7-アミノ-3-シアノチオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸を含むこの反応混合物を、ビリジン(118.5g)と水(150ml)との混液に30~33.5°Cで攪拌下に加える。この混合物を直ちに、イソプロピルアルコール(900ml)とジイソプロピルエーテル(1.2g)との冷混液に氷浴中冷却、攪拌下に注ぐ。生成する沈殿をろ取し、イソプロピルアルコールおよびジイソプロピルエーテルで洗浄し、次いで水(1g)に再溶解する。不溶物をろ去し、濾液を酸性アルミナ(150g)充填カラムを通過させる。溶出液1.38gを重量約60gまで減圧濃縮し、氷浴中冷却下30分間攪拌する。生成

-74-

する沈殿を濾取し、メタノールおよびジイソプロ
ピルエーテルで洗浄後、乾燥して、7-アミノ-
3-(1-ピリジニオメチル)-3-セフエム-
4-カルボキシレート・チオシアネート(12.56
g)を得る。融点175~180℃(分解)。
IR(メジール):2600-2300, 2050, 1790, 1650,
1630, 1560, 1150, 1045 cm^{-1}
NMR(D_2O , δ):3.33および3.67(2H, ABq,
J=18Hz), 5.12(1H, d, J=4Hz),
5.30(1H, d, J=4Hz), 5.33および
5.51(2H, ABq, J=14Hz), 7.84
-8.24(2H, m), 8.4-8.7(1H, m),
8.75-9.03(2H, m)

製造例19

7-アミノセファロsporin酸(40g)とチ
オシアネートカリウム(15.7g)とのアセトニ
リル(200ml)中混合物に、トリフルオロメタ
ンスルホン酸(40ml)を15℃以下の温度に氷
浴中冷却、攪拌下に滴下し、5~15℃で30分
間攪拌し、常温で40分間攪拌する。反応混合物

-75-

攪拌下に加え、-13~-10℃で20分間、
-5~0℃でなお30分間攪拌する。反応混合物
を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(1g)中に攪
拌下に注ぎ、水層を分取する。有機層を水で2回
(800ml, 400ml)抽出し、抽出液を水層と
合わせてこの水溶液を6N塩酸でpH 1.5に調整
し、生成する沈殿を濾去する。濾液を非イオン性
吸着樹脂「ダイイオンHF-20」(6g)を用
いるカラムクロマトグラフィーに付す。カラムを
水(10g)洗した後、20%水性メタノールで
溶出する。目的化合物を含む画分を合わせて水酸
化ナトリウム1N水溶液でpH 6.0に調整し、重
量318gになるまで減圧濃縮する。この溶液に
イオン交換樹脂、「ダウエク^Wス50#10X
(H⁺型)」(ダウケミカル社製)(120g)
を加え、混合物を5分間攪拌する。樹脂を濾去、
水(142ml)洗し、濾液と洗液とを合わせる。
合わせた溶液をn-ブタノール(2.5g)と-15
~-10℃で混合し、この溶液にアセトン(2.5
g)を-10℃で攪拌下に滴下し、冷却浴を除い

-77-

を冷水(400ml)中に注ぎ、30分間攪拌する。
生成する沈殿を濾取し、水およびアセトンで洗浄
後、乾燥して、7-アミノ-3-シアノチオメチ
ル-3-セフエム-4-カルボン酸(26.2g)
を得る。融点175~180℃(分解)。
IR(メジール):3170, 2600, 2350, 2160, 1800,
1615, 1530 cm^{-1}
NMR($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$, δ):3.80(2H, s), 4.30
(2H, s), 5.20(1H, d, J=5Hz),
5.40(1H, d, J=5Hz)

実施例5

7-アミノ-3-(1-ピリジニオメチル)-
3-セフエム-4-カルボキシレート・ジ塩酸塩・
2水和物(56g)の塩化メチレン(1.12g)
中懸濁液に、トリメチルシリルアセトアミド
(280g)を加え、混合物を常温で15分間攪
拌する。溶液を-20℃に冷却してこれに、2-
アリルオキシイミノ-2-(5-ジクロロホスホ
リルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)
酢酸クロリド(シン異性体)(51g)を同温で

-76-

た後、40分間攪拌を続ける。生成する沈殿を濾
取し、アセトン(500ml)で洗浄した後、乾燥
して、7-[2-アリルオキシイミノ-2-(5-
ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-
3-イル)アセトアミド]-3-(1-ピリジニ
オメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレ
ート(シン異性体)(60.6g)を得る。融点175
~181℃(分解)。

実施例6

粗製7-アミノ-3-(1-メチル-4-ピリ
ジニオチオメチル)-3-セフエム-4-カルボ
キシレート(純度:59.9%, 14.68g)の水
(145ml)中懸濁液を、トリエチルアミンでpH
6.1に調整し、これにアセトン(73ml)を加え
る。この溶液に2-エトキシイミノ-2-(5-
ジクロロホスホリルアミノ-1,2,4-チアジ
アゾール-3-イル)酢酸クロリド(シン異性体)
(10.20g)を、氷浴中冷却、攪拌下に3~7
℃で少量ずつ加える。添加中、反応混合物をトリ
エチルアミンでpH 6~7に維持する。3~5℃

-78-

で1時間攪拌後、反応混合物を蒸留してアセトン
を回収する。水溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液
でpH 6.0に調整し、常温で30分間攪拌し、次
いで6N塩酸によりpH 1.5に調整する。生成す
る沈殿を濾去し、濾液を非イオン性吸着樹脂、
「ダイヤイオンHP-20」(980ml)を用いる
カラムクロマトグラフィーに付す。カラムを水
(4ℓ)洗後、水性メタノール(10~30%)
で溶出する。溶出液を合わせ、メタノールを留去
し、凍結乾燥して、7-[2-エトキシイミノ-
2-(5-ホスフォノアミノ-1,2,4-チアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-
メチル-4-ビリジニオメチル)-3-セフ
エム-4-カルボキシレート(シシ異性体)
(1.81ℓ)を得る。融点160~169℃
(分解)。

実施例7

(a) 2-メトキシイミノ-2-(2-ジメトキシ
ホスフォルアミノチアゾール-4-イル)酢酸
ナトリウム(シシ異性体)(3.20ℓ)と炭酸水

- 79 -

性体)を含む混合物に臭化トリメチルシリル
(14.80ℓ)を3~8℃で攪拌下に滴下し、常
温でさらに2.5時間攪拌する。反応混合物をジ
ソプロピルエーテル(1.5ℓ)中に注ぎ、生成す
る樹脂状油状物を傾斜して分離する。油状物を水
(300ml)に溶解し、1N塩酸でpH 1に調整
して、非イオン性吸着樹脂、「ダイヤイオンHP-
20」(320ml)を用いるカラムクロマトグラ
フィーに付す。カラムを水(1.4ℓ)洗した後、
20%水性メタノールで溶出する。目的化合物を
含む画分を集め、メタノールを留去し、凍結乾燥
して、7-[2-メトキシイミノ-2-(2-ホ
スフォノアミノチアゾール-4-イル)アセトア
ミド]-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セ
フエム-4-カルボキシレート(シシ異性体)
(1.3ℓ)を得る。融点155~164℃(分解)。
IR(ヌジール): 3200, 1775, 1660, 1630, 1610,
1530, 1490, 1340, 1210, 1185, 1155,
1060, 1040 cm^{-1}
NMR($\text{D}_2\text{O} + \text{N}_2\text{HCO}_3$, δ): 3.25および3.70(2H,

- 81 -

素ナトリウム(0.81ℓ)とのN,N-ジメチル
アセトアミド(32ml)中混合物に、メタンスル
ホニルクロリド(1.88ℓ)を氷浴中冷却、攪拌
下に加え、なお1時間攪拌し、-23℃に冷却す
る。この冷混合物に、7-アミノ-3-(1-ビ
リジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキ
シレート・ジ塩酸塩・2水和物(3.52ℓ)およ
びトリメチルシリルアセトアミド(17.6ℓ)の
塩化メチレン(35ml)溶液を、-23~-20
℃で攪拌下に加え、-20~-12℃で30分間、
-12~-3℃で25分間攪拌して、7-[2-メ
トキシイミノ-2-(2-ジメトキシホスフォ
ルアミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]-
3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフエム
-4-カルボキシレート(シシ異性体)を含む混
合物を得る。

(b) 7-[2-メトキシイミノ-2-(2-ジメ
トキシホスフォルアミノチアゾール-4-イル)
アセトアミド]-3-(1-ビリジニオメチル)-
3-セフエム-4-カルボキシレート(シシ異

- 80 -

ABq, J=18Hz), 4.00(3H, s),
5.31(1H, d, J=5Hz), 5.38および
5.61(2H, ABq, J=14Hz), 5.88
(1H, d, J=5Hz), 7.07(1H, s),
8.19(2H, m), 8.58(1H, m), 8.98
(2H, m)

実施例8

7-[2-アリルオキシイミノ-2-(5-ホ
スフォノアミノ-1,2,4-チアゾール-3-
イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニオメ
チル)-3-セフエム-4-カルボキシレート
(シシ異性体)(5.81ℓ)の水(140ml)中
懸濁液を7.4Nアンモニア水溶液でpH 5.48に
調整し、溶液を凍結乾燥して、7-[2-アリル
オキシイミノ-2-(5-ホスフォノアミノ-
1,2,4-チアゾール-3-イル)アセトアミ
ド]-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフ
エム-4-カルボキシレート・モノアンモニウム
塩(6.0ℓ)を得る。融点200~210℃(分
解)。

- 82 -

IR(ヌジール): 3500-3100, 1770, 1673, 1605,
1535, 1287 cm^{-1}

実施例 9

7-[2-アリルオキシミノ-2-(5-ホ
スフオミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-
イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニオメ
チル)-3-セフエム-4-カルボキシレート
(シン異性体)(5.81g)の水(150ml)中
懸濁液を水酸化ナトリウム1N水溶液でpH 3.0
に調整し、この溶液を凍結乾燥して、7-[2-
アリルオキシミノ-2-(5-ホスフオミノ-
1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセト
アミド]-3-(1-ビリジニオメチル)-3-
セフエム-4-カルボキシレート・モノナトリウ
ム塩(シン異性体)(6.0g)を得る。融点 200
~210°C(分解)。

IR(ヌジール): 3500-3100, 1770, 1670, 1630,
1610, 1525 cm^{-1}

実施例 10

7-[2-アリルオキシミノ-2-(5-ホ

-83-

スフオミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-
イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニオメ
チル)-3-セフエム-4-カルボ
キシレート・カルシウム塩(シン異性体)(6.2
g)を得る。融点>230°C。

IR(ヌジール): 3500-3100, 1770, 1670, 1635,
1610, 1525, 1290 cm^{-1}

実施例 12

7-[2-アリルオキシミノ-2-(5-ホ
スフオミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-
イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニオメ
チル)-3-セフエム-4-カルボキシレート
(シン異性体)(5.81g)を酢酸カリウムと反
応させて、7-[2-アリルオキシミノ-2-
(5-ホスフオミノ-1,2,4-チアジアゾ
ール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-ビリ
ジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシ

-85-

スフオミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-
イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニオメ
チル)-3-セフエム-4-カルボキシレート
(シン異性体)(5.81g)の水(150ml)中
懸濁液を水酸化ナトリウム1N水溶液でpH 6.0
に調整し、この溶液を凍結乾燥して、7-[2-
アリルオキシミノ-2-(5-ホスフオミノ-
1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセト
アミド]-3-(1-ビリジニオメチル)-3-
セフエム-4-カルボキシレート・ジナトリウム
塩(シン異性体)(6.1g)を得る。融点 205
~215°C(分解)。

IR(ヌジール): 3500-3100, 1765, 1670, 1640-
1600, 1530, 1290 cm^{-1}

実施例 11

7-[2-アリルオキシミノ-2-(5-ホ
スフオミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-
イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニオメ
チル)-3-セフエム-4-カルボキシレート
(シン異性体)(5.81g)の水(150ml)中

-84-

レート・ジカリウム塩(シン異性体)(6.40g)
を得る。融点 143~148°C(分解)。

IR(ヌジール): 3150, 1760, 1660, 1605, 1520,
1280, 1150, 1010 cm^{-1}

実施例 13

7-[2-アリルオキシミノ-2-(5-ホ
スフオミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-
イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニオメ
チル)-3-セフエム-4-カルボキシレート・
モノアンモニウム塩(シン異性体)(500mg)
の水(2ml)溶液に、N,N-ジエチルアセトア
ミド(3.5ml)を加え、混合物を冷蔵庫中に3日
間放置する。生成する沈殿を濾取し、N,N-ジ
エチルアセトアミド70%水溶液およびアセトン
で順次洗浄し、風乾して、7-[2-アリルオキ
シミノ-2-(5-ホスフオミノ-1,2,4-
チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-
3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-
4-カルボキシレート・モノアンモニウム塩・6
水和物のN,N-ジエチルアセトアミド1分子溶

-86-

媒和物(シソ異性体)(200mg)を結晶として得る。融点90~95℃。

IR(ヌジール): 3400, 3150, 1774, 1680, 1614, 1575, 1538, 1338, 1315, 1290, 1210 cm^{-1}
 NMR(D_2O , δ): 1.12(3H, t, J=7Hz), 1.18(3H, t, J=7Hz), 2.10(3H, s), 3.20および3.70(2H, ABq, J=18Hz), 3.35(2H, q, J=7Hz), 3.42(2H, q, J=7Hz), 4.8(2H, m), 5.30(1H, d, J=5Hz), 5.93(1H, d, J=5Hz), 5.1-6.5(5H, m), 8.10(2H, m), 8.60(1H, m), 8.95(2H, m)

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_9\text{P}_2\text{S}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ として:

計算値: C: 38.00, H: 5.89, N: 15.34,

H_2O : 13.15

実測値: C: 37.99, H: 5.56, N: 15.38,

H_2O : 13.5

実施例14

7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ホスフ

-87-

ノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-ピリジニオメテル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シソ異性体)(5.0g)の水(50ml)溶液を1N水酸化アンモニウムでpH 4.2に調整し、凍結乾燥して、7-[2-プロボキシイミノ-2-(5-ホスフノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-ピリジニオメテル)-3-セフエム-4-カルボキシレート・モノアンモニウム塩(シソ異性体)(4.88g)を粉末として得る。

(b) 上記で得たモノアンモニウム塩(1.0g)を水(4ml)に溶解し、これにN,N-ジエチルアセトアミド(12ml)を加える。混合物を常温で放置して結晶を析出させ、さらに1時間氷冷する。析出する結晶を濾取し、N,N-ジエチルアセトアミド80%冷水溶液(1.5ml)およびアセトンで順次洗浄した後、乾燥して、7-[2-プロボキシイミノ-2-(5-ホスフノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-ピリジニオメテル)-3-セフエム-4-カルボキシレート・モノアンモニウム塩の

-89-

ノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-メチル-4-ピリジニオメテル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シソ異性体)(12.31g)および酢酸ナトリウム(3.28g)の水(60ml)溶液をアセトン(1325ml)に常温で攪拌下に少量ずつ分割して加える。生成する沈殿を濾取し、アセトンで洗浄後、乾燥して、7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ホスフノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-メチル-4-ピリジニオメテル)-3-セフエム-4-カルボキシレート・ジナトリウム塩(シソ異性体)(15.0g)を得る。融点155~160℃(分解)。

IR(ヌジール): 3600-3100, 1760, 1675, 1605, 1530, 1285, 1225, 1115 cm^{-1}

実施例15

(a) 7-[2-プロボキシイミノ-2-(5-ホスフノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-ピリジニオメ

-88-

N,N-ジエチルアセトアミド1分子溶解媒和物(シソ異性体)(950mg)を結晶として得る。融点80~85℃。

IR(ヌジール): 3400, 3200, 1770, 1680, 1620, 1540, 1490, 1340, 1210, 1150, 1070, 1050, 1020, 1000, 930 cm^{-1}
 NMR(D_2O , δ): 0.90(3H, t, J=7Hz), 1.08(3H, t, J=7Hz), 1.17(3H, t, J=7Hz), 1.53-1.98(2H, m), 2.10(3H, s), 3.30(2H, t, J=7Hz), 3.33(2H, t, J=7Hz), 3.17および3.70(2H, ABq, J=18Hz), 4.27(2H, t, J=7Hz), 5.30(1H, d, J=5Hz), 5.30および5.63(2H, ABq, J=14Hz), 5.90(1H, d, J=5Hz), 8.10(2H, m), 8.58(1H, m), 8.97(2H, m)

実施例16

前記実施例の方法に準じて、下記化合物を得る。

(1) 7-[2-プロボキシイミノ-2-(5-ホ

-90-

スフオノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-
イル)アセトアミド]-3-(1-ビリジニオメ
チル)-3-セフエム-4-カルボキシレート
(シン異性体)、融点177~182°C(分解)。

IR(ヌジール):3200,1780,1650,1630,1520,
1485 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ):0.90(3H, t, J=7Hz),
1.47-2.0(2H, m), 3.23および3.77
(2H, ABq, J=18Hz), 4.27(2H,
t, J=7Hz), 5.33(1H, d, J=5Hz),
5.37および5.77(2H, ABq, J=14Hz),
5.93(1H, d, J=5Hz), 8.10(2H,
m), 8.58(1H, m), 8.95(2H, m)

(2) 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ホス
フオノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イ
ル)アセトアミド]-3-(4-メトキシ-1-
ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボ
キシレート(シン異性体)、融点165~170
°C(分解)。

IR(ヌジール):3200,1780,1670,1640,1570,

-91-

ABq, J=14Hz), 5.93(1H, d, J=
5Hz), 7.93-8.27(1H, m), 8.53
-8.80(1H, m), 8.87-9.08(1H,
m), 9.17(1H, ブロード s)

製造例20

五塩化リン(21.98g)を塩化メチレン
(270ml)に室温で溶解し、-20°Cに冷却す
る。この混合物に、2-エトキシイミノ-2-
(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イ
ル)酢酸メチルエステル(シン異性体)(13.5
g)およびビリジン(13.91g)を、-10°C
以下に保ちながら攪拌下、順次に加える。混合物
を30分間攪拌し、1N塩酸(176ml)中に注
ぐ。有機層を分取し、塩化ナトリウム飽和水溶液
で洗浄し、乾燥後溶媒を減圧留去する。生成する
沈殿を濾取してジイソプロピルエーテルで洗浄し、
乾燥して、2-エトキシイミノ-2-(5-ジク
ロホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾ
ール-3-イル)酢酸メチルエステル(シン異性体)
(6.93g)を得る。この粗製物をさらに精製せ

-93-

1520 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ):1.30(3H, t, J=7Hz),
3.30および3.63(2H, ABq, J=18Hz),
4.10(3H, s), 4.33(2H, q, J=
7Hz), 5.20および5.47(2H, ABq,
J=14Hz), 5.28(1H, d, J=5Hz),
5.88(1H, d, J=5Hz), 7.43(2H,
d, J=7Hz), 8.65(2H, d, J=7Hz)

(3) 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ホス
フオノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イ
ル)アセトアミド]-3-(3-クロロ-1-ビ
リジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキ
シレート(シン異性体)、融点170~175°C
(分解)。

IR(ヌジール):3200,2300,1775,1670,1630,
1510 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ):1.30(3H, t, J=7Hz),
3.35および3.73(2H, ABq, J=14Hz),
4.33(2H, q, J=7Hz), 5.32(1H,
d, J=5Hz), 5.43および5.78(2H,

-92-

ず、そのまゝ次の反応に使用する。

製造例21

2-エトキシイミノ-2-(5-ジクロロホス
フォリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-
イル)酢酸メチルエステル(シン異性体)(600
mg)のテトラヒドロフラン溶液に濃アンモニア
水(0.48ml)を加え、混合物を氷浴中冷却下30
分間攪拌する。反応混合物の溶媒を留去し、塩化
ナトリウム水溶液(20ml)で希釈して酢酸エチ
ルで抽出する。抽出液を乾燥して溶媒を留去する。
残渣をテトラヒドロフランとジイソプロピルエ
ーテルとの混合溶媒中で粉碎し、沈殿を濾取し、ジ
イソプロピルエーテルで洗浄して、2-エトキシ
イミノ-2-(5-ジアミノホスフォリルアミノ
-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸メチ
ルエステル(シン異性体)(418mg)を得る。
粗製物をアセトニトリルから再結晶する。融点
191~193°C(分解)。

IR(ヌジール):3200,3130,1755,1515,1275,
1230 cm^{-1}

-94-

NMR(DMSO- d_6 +D $_2$ O, δ): 1.21 (3H, t, J=7Hz), 3.80 (3H, s), 4.22 (2H, q, J=7Hz)

元素分析: C $_7$ H $_{13}$ N $_6$ O $_4$ ・PB として:

計算値: C: 27.28, H: 4.25, N: 27.26

実測値: C: 26.88, H: 4.12, N: 26.57

製造例 22

五塩化リン (48.59g) の塩化メチレン (630ml) 中懸濁液に、2-アリルオキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル) 酢酸メチルエステル (シン異性体) (31.44g) を-25°Cで、次いでピリジン (30.76g) を-20~-11°Cで攪拌下に加え、-10~-3°Cでさらに30分間攪拌する。反応混合物を1N塩酸 (390ml) と碎氷との混合物中に注ぐ。有機層を分取し、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥した後、蒸発乾固する。残渣をジイソプロピルエーテル中で粉碎して、2-アリルオキシミノ-2-(5-ジクロロホスフォルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル) 酢酸メチルエステル (シン異性体) (29.02g) を得る。粗製物をさらに精製せず、そのまま次の反応に使用する。

製造例 23

2-アリルオキシミノ-2-(5-ジクロロホスフォルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル) 酢酸メチルエステル (シン異性体) (35.9g) の塩化メチレン (3.6ml) 溶液に、ピリジン (7.9g) を-9°Cで加え、次いでエタノール (4.6g) の塩化メチレン (2ml) 溶液を加える。混合物を-11~-10°Cで30分間、-10~0°Cで25分間、さらに室温で40分間攪拌する。反応混合物を氷浴中で冷却し、これにモルホリン (17.4g) を攪拌下に加え、室温で50分間攪拌する。水 (5ml) を混合物に加える。有機層を分取し、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄後、乾燥して蒸発乾固する。残渣をシリカゲル (10g) を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エタノール/クロロホルム混合溶媒 (2/1) で溶出する。目的化合物を含む画分を集め、蒸発

-95-

-96-

乾固して、2-アリルオキシミノ-2-(5-エトキシ) (モルホリン) ホスフォルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル) 酢酸メチルエステル (シン異性体) (13.7g) を油状物として得る。

IR(ヌジール): 3100, 3000, 1750, 1530, 1390 cm^{-1}

NMR(CDCl $_3$, δ): 1.37 (3H, t, J=7Hz), 3.20 (4H, m), 3.67 (4H, m), 3.96 (3H, s), 4.18 (2H, m), 4.78 (2H, d, J=5Hz), 5.43-5.10 (2H, m), 5.78-6.20 (1H, m)

製造例 24

2-アリルオキシミノ-2-(5-ジクロロホスフォルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル) 酢酸メチルエステル (シン異性体) (5.0g) の塩化メチレン (100ml) 溶液に、ピリジン (3.3g) およびエタノールの塩化メチレン (100ml) 溶液を順次に、-35~-25°Cで冷却、攪拌下に加える。混合物を-20~-10°Cで20分間、5°Cで30分間、次いで室

温で1時間攪拌し、水 (100ml) 中に注ぐ。有機層を分取し、1N塩酸および塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に蒸発乾固して、2-アリルオキシミノ-2-(5-ジエトキシホスフォルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル) 酢酸メチルエステル (シン異性体) (5.25g) を黄色油状物として得る。

IR(フィルム): 3500, 3100, 3000, 2900, 2800, 1750, 1600, 1530, 1510 cm^{-1}

NMR(CDCl $_3$, δ): 1.37 (6H, t, J=7Hz), 3.95 (3H, s), 4.22 (4H, m), 4.68-4.90 (2H, m), 5.07-5.55 (2H, m), 5.67-6.37 (1H, m), 6.85-7.40 (1H, m)

製造例 25

製造例 3 および 11 の方法に準じて、下記化合物を得る。

(1) 2-エトキシミノ-2-(5-ジアミノホスフォルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル) 酢酸メチルエステル (シン異性体) (29.02g) を得る。粗製物をさらに精製せず、そのまま次の反応に使用する。

-97-

-1157-

-98-

—イル)酢酸ナトリウム(シン異性体)、融点

194~197°C(分解)。

IR(ヌジール):3250,1610,1530,1400,1200 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 +D $_2$ O, δ):1.20(3H,t,J=

7Hz),4.04(2H,q,J=7Hz)

(2) 2-アシルオキシミノ-2-(5-(エトキシ)(モルホリノ)ホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸ナトリウム

(シン異性体)、融点172~177°C(分解)。

IR(ヌジール):3400,1620,1530,1265,1115 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ):1.34(3H,t,J=7Hz),

3.17(4H,m),3.60(4H,m),4.12

(2H,m),4.63(2H,d,J=5Hz),

4.92-5.63(2H,m),5.67-6.35

(1H,m)

(3) 2-アシルオキシミノ-2-(5-ジエトキシホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸ナトリウム(シン異性体)、融点156~162°C(分解)。

IR(ヌジール):1710,1610,1535,1400 cm^{-1}

-99-

中に注ぎ、生成する沈殿を傾斜して分離する。残渣を水(100ml)に溶解し、1N塩酸でpH3.8に調整し、非イオン性吸着樹脂、「ダイイオンRP-20」(105ml)を使用するカラムクロマトグラフィーに付す。カラムを水(500ml)洗後、20%水性メタノールで溶出する。目的化合物を含む画分を集め、メタノールを留去後、凍結乾燥して、7-(2-エトキシミノ-2-(5-ジアミノホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)(1.11g)を得る。

融点123~132°C(分解)。

IR(ヌジール):3200,1770,1660,1610,1510 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 +D $_2$ O, δ):1.25(3H,t,J=

7Hz),3.12,3.55(2H,ABq,J=

17Hz),4.19(2H,q,J=7Hz),

5.10(1H,d,J=5Hz),5.23,5.67

(2H,ABq,J=14Hz),5.75(1H,

d,J=5Hz),8.17(2H,m),8.63

-101-

NMR(DMSO- d_6 +D $_2$ O, δ):1.22(6H,t,J=

7Hz),4.02(4H,m),4.55(2H,

d,J=5Hz),5.00-5.50(2H,m),

5.67-6.25(1H,m)

実施例17

2-エトキシミノ-2-(5-ジアミノホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸ナトリウム(シン異性体)(2.10g)および炭酸水素ナトリウム(1.12g)のN,N-ジメチルアセトアミド(21ml)中混合物に、メタンスルホニルクロリド(1.03ml)を氷浴中冷却、攪拌下に加え、1時間45分攪拌後、-20°Cに冷却する。この冷反応混合物に、7-アミノ-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート・ジ塩酸塩・2水和物(2.39g)およびモノトリメチルシリルアセトアミド(11.96g)の塩化メチレン(48ml)溶液を、-18°Cで攪拌下に加え、-18~-12°Cで30分間、-10~0°Cで30分間攪拌する。反応混合物をジイソプロピルエーテル(700ml)

-100-

(1H,m),9.41(2H,d,J=7Hz)

実施例18

前記実施例の方法に準じて、下記化合物を得る。

(1) 7-(2-アシルオキシミノ-2-(5-(エトキシ)(モルホリノ)ホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(1-ビリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)、融点132~141°C(分解)。

IR(ヌジール):3400,3200,1770,1670,1610,1510 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 +D $_2$ O, δ):1.22(3H,t,J=

8Hz),3.00(4H,m),3.46(4H,

m),3.99(2H,m),4.59(2H,d,

J=5Hz),4.90-6.20(4H,m),

5.00(1H,d,J=5Hz),5.66(1H,

d,J=5Hz),8.06(2H,m),8.50

(1H,m),9.26(2H,d,J=5Hz)

(2) 7-(2-エトキシミノ-2-(5-(アミノ)(ヒドロキシ)ホスホリルアミノ-1,2,4

-102-

ーチアジアゾールー3ーイル)アセトアミド}ー
3ー(1ービリジニオメチル)ー3ーセフエムー
4ーカルボキシレート(シン異性体)、融点150
~157℃(分解)。

IR(ヌジール):3200,1775,1660,1630,1520 cm^{-1}

(3) 7ー(2ーアリルオキシイミノー2ー(5ー
0ーエチルホスフォノアミノー1,2,4ーチアジ
アゾールー3ーイル)アセトアミド}ー3ー(1ー
ビリジニオメチル)ー3ーセフエムー4ーカル
ボキシレート(シン異性体)、融点157~164
℃(分解)。

IR(ヌジール):3200,1780,1670,1630,1510 cm^{-1}

(4) 7ー(2ーアリルオキシイミノー2ー(5ー
ジエトキシホスフォルアミノー1,2,4ーチア
アゾールー3ーイル)アセトアミド}ー3ー(1ー
ビリジニオメチル)ー3ーセフエムー4ーカル
ボキシレート(シン異性体)、融点124~131
℃(分解)。

IR(ヌジール):3400,3200,1775,1670,1610,
1520 cm^{-1}

-103-

ml)中に注ぐ。生成する沈殿を採取し、アセトン
で洗浄後、乾燥して、7ー(2ーエトキシイミ
ノー2ー(5ー(アミノ)(ヒドロキシ)ホス
フォルアミノー1,2,4ーチアジアゾールー3ーイル)
アセトアミド}ー3ー(1ービリジニオメチル)
ー3ーセフエムー4ーカルボキシレート(シン異
性体)(0.37g)を得る。融点150~157
℃(分解)。

IR(ヌジール):3200,1775,1660,1630,1520 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 +D $_2$ O, δ):1.19(3H,t,J=

7Hz),3.00-3.80(2H,m),4.12

(2H,q,J=7Hz),5.10-5.80(2H,

m),5.77(1H,d,J=5Hz),8.18

(2H,m),8.55(2H,m),9.23(2H,m)

実施例20

7ー(2ーアリルオキシイミノー2ー(5ー
(エトキシ)(モルホリノ)ホスフォルアミノ
ー1,2,4ーチアジアゾールー3ーイル)アセト
アミド}ー3ー(1ービリジニオメチル)ー3ーセ
フエムー4ーカルボキシレート(シン異性体)

-105-

NMR(D $_2$ O, δ):1.38(6H,t,J=7Hz),

3.27,3.70(2H,ABq,J=18Hz),

4.29(4H,m),4.87(2H,m),

5.10-5.70(4H,m),5.77-6.16

(1H,m),5.33(1H,d,J=5Hz),

5.95(1H,d,J=5Hz),8.16(2H,

m),8.59(1H,m),9.05(2H,m)

実施例19

冷1N塩酸に7ー(2ーエトキシイミノー2ー
(5ージアミノホスフォルアミノー1,2,4ーチ
アジアゾールー3ーイル)アセトアミド}ー3ー
(1ービリジニオメチル)ー3ーセフエムー4ー
カルボキシレート(シン異性体)(1.0g)を加
え、混合物を氷浴中7分間攪拌する。反応混合物
を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH2に調整し、
非イオン性吸着樹脂、「ダイアイオンHF-20」
(100ml)を使用するカラムクロマトグラフィー
に付す。カラムを水(400ml)洗後、10%水
性メタノールで溶出する。目的化合物を含む画分
を集め、約10mlまで減圧濃縮し、アセトン(100

-104-

(280g)の1N塩酸(28ml)溶液を40℃
で4時間攪拌する。反応混合物を水(70ml)で
希釈し、非イオン性吸着樹脂、「ダイアイオンHF
-20」(112ml)を用いるカラムクロマトグ
ラフィーに付す。カラムを水洗(500ml)後、
30%水性メタノールで溶出する。目的化合物を
含む画分を合わせて約20mlまで減圧濃縮する。
残渣をアセトン(300ml)中に注ぎ、生成する
沈殿を採取してアセトンで洗浄し、乾燥して、7
ー(2ーアリルオキシイミノー2ー(5ー0ーエ
チルホスフォノアミノー1,2,4ーチアジアゾール
ー3ーイル)アセトアミド}ー3ー(1ービリジ
ニオメチル)ー3ーセフエムー4ーカルボキシレ
ート(シン異性体)(1.16g)を得る。融点157
~164℃(分解)。

IR(ヌジール):3200,1780,1670,1630,1510 cm^{-1}

NMR(D $_2$ O, δ):1.22(3H,t,J=7Hz),

3.30,3.72(2H,ABq,J=19Hz),

3.96(2H,m),5.10-6.20(5H,m),

5.22(1H,d,J=5Hz),5.93(1H,

-106-

$\alpha, J=5\text{Hz}$), 8.10 (2H, m), 8.61
(1H, m), 8.97 (2H, $\alpha, J=6\text{Hz}$)

出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁護士 青木 高

